

ANNÉE 1943

N° 150

**THÈSE**  
POUR LE  
**DOCTORAT EN MÉDECINE**  
(DIPLOME D'ÉTAT)  
PAR  
**MORINIÈRE (Jean)**

*Né le 16 Février 1916, à Saint-Florent-le-Vieil (M.-et-L.)*

Présentée et soutenue publiquement le 23 JUIN 1943

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DES ACCIDENTS NERVEUX, EN PARTICULIER  
DES COMAS DUS AUX SULFAMIDES**

Président : M. LOEPER, *Professeur*

ANGERS  
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU  
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

1943



ANNÉE 1943

N° .....

**THÈSE**  
POUR LE  
**DOCTORAT EN MÉDECINE**  
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR  
**MORINIÈRE (Jean)**

*Né le 16 Février 1916, à Saint-Florent-le-Vieil (M.-et-L.)*

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19

---

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE**  
**DES ACCIDENTS NERVEUX, EN PARTICULIER**  
**DES COMAS DUS AUX SULFAMIDES**

---

*Président : M. LOEPER, Professeur*

---

ANGERS  
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU  
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

---

1943



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MORINIÈRE.**

Prénoms : **Jean.**

(éventuellement) :

Nom de jeune fille : **MORINIÈRE (Jean)**

Né le 16 Février 1916, à Saint-Florent-le-Vieil (M.-et-L.)

Présentée et soutenue publiquement le 19

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

**MORINIÈRE (Jean).** — Contribution à l'étude des accidents nerveux, en particulier des comas dus aux sulfamides. — *Angers, l'Imp. de l'Anjou*, 1943, in-8°, 76 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
N° ).

**MORINIÈRE (Jean).** — Contribution à l'étude des accidents nerveux, en particulier des comas dus aux sulfamides. — *Angers, l'Imp. de l'Anjou*, 1943, in-8°, 76 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
N° ).

Président : M. LOEPER, Professeur

**MORINIÈRE (Jean).** — Contribution à l'étude des accidents nerveux, en particulier des comas dus aux sulfamides. — *Angers, l'Imp. de l'Anjou*, 1943, in-8°, 76 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
N° ).

**MORINIÈRE (Jean).** — Contribution à l'étude des accidents nerveux, en particulier des comas dus aux sulfamides. — *Angers, l'Imp. de l'Anjou*, 1943, in-8°, 76 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
N° ).

L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU  
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

1943

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MORINIÈRE.

Prénoms : Jean.

Nom de jeune fille :  
(éventuellement) :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Les deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

N<sup>o</sup>.  
(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
de l'Antiquité, 1943, in-8°, 76 p.  
des aux solismides. — Angers, l'imp.  
veux, en particulier des comas  
buton à l'étude des accidents ner-  
MORINIÈRE (Jean). — Contri-

N<sup>o</sup>.  
(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
de l'Antiquité, 1943, in-8°, 76 p.  
des aux solismides. — Angers, l'imp.  
veux, en particulier des comas  
buton à l'étude des accidents ner-  
MORINIÈRE (Jean). — Contri-

N<sup>o</sup>.  
(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
de l'Antiquité, 1943, in-8°, 76 p.  
des aux solismides. — Angers, l'imp.  
veux, en particulier des comas  
buton à l'étude des accidents ner-  
MORINIÈRE (Jean). — Contri-

N<sup>o</sup>.  
(Th. méd. (Et.), Paris, 1943.  
de l'Antiquité, 1943, in-8°, 76 p.  
des aux solismides. — Angers, l'imp.  
veux, en particulier des comas  
buton à l'étude des accidents ner-  
MORINIÈRE (Jean). — Contri-

ANNÉE 1943

N° .....

# THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**MORINIÈRE (Jean)**

*Né le 16 Février 1916, à Saint-Florent-le-Vieil (M.-et-L.)*

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19

---

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACCIDENTS NERVEUX, EN PARTICULIER DES COMAS DUS AUX SULFAMIDES

---

*Président : M. LOEPER, Professeur*

---

ANGERS  
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU  
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

---

1943

# I. — PROFESSEURS

## MM.

|                                              |                        |
|----------------------------------------------|------------------------|
| Anatomie .....                               | ROUVIERE.              |
| Physiologie .....                            | LÉON BINET.            |
| Physique médicale.....                       | STROHL.                |
| Chimie médicale.....                         | OLONOVSKI              |
| Bactériologie .....                          | GASTINEL.              |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT.                |
| Pathologie et thérapeutique générale.....    | BAUDOUIN.              |
| Pathologie médicale .....                    | CHALEROL.              |
| Pathologie chirurgicale.....                 | PETIT-DUTAILLIS.       |
| Anatomie pathologique.....                   | LEROUX.                |
| Histologie .....                             | CHAMPY.                |
| Pharmacologie et matière médicale.....       | TIFFENEAU.             |
| Thérapeutique .....                          | AUBERTIN.              |
| Hygiène et médecine préventive.....          | TANON.                 |
| Médecine légale.....                         | DUVOIR.                |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.  | LIAN.                  |
| Pathologie expérimentale et comparée....     | HENRI BENARD.          |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.    | CHIRAY.                |
|                                              | ABRAMI.                |
| Clinique médicale.....                       | FIESSINGER.            |
|                                              | HARVIER.               |
|                                              | PASTEUR-VALLERY-RADOT. |
| Hygiène et clinique de la première enfance   | CATHALA.               |
| Clinique des maladies des enfants.....       | ROBERT DEBRÉ.          |
| Clinique des maladies mentales et des ma-    |                        |
| ladies de l'encéphale.....                   | LEVY-VALENSI.          |
| Clinique des maladies cutanées et syphi-     |                        |
| litiques .....                               | GOUGEROT.              |
| Clinique des maladies du système nerveux     | GUILLAIN.              |
| Clinique des maladies infectieuses.....      | LEMIERRE.              |
|                                              | CADENAT.               |
| Clinique chirurgicale.....                   | MONDOR.                |
|                                              | QUENU.                 |
|                                              | BROCC.                 |
|                                              | VELTER.                |
| Clinique ophtalmologique.....                | CHEVASSU.              |
| Clinique urologique .....                    | COUVELAIRE             |
|                                              | LEVY-SOLAL.            |
| Clinique d'accouchements.....                | PORTES.                |
|                                              | MOCQUOT.               |
| Clinique gynécologique.....                  | LEVEUF.                |
| Clinique chirurgicale infantile et ortho-    | LOEPER.                |
| pédie .....                                  | LEMAITRE.              |
| Clinique thérapeutique médicale.....         | SENEQUE.               |
| Clinique oto-rhino-laryngologique.....       | M. VILLARET.           |
| Clinique thérapeutique chirurgicale.....     | FROISIER.              |
| Clinique propédeutique.....                  |                        |
| Clinique de la Tuberculose.....              | MATHIEU.               |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-   | DONZELOT.              |
| dulte .....                                  | CLOVIS VINCENT.        |
| Clinique cardiologique .....                 | N...                   |
| Clinique de neuro-chirurgie .....            | DOGNON.                |
| Assistance Médico-Sociale.....               | GIROUD.                |
|                                              | HAZARD.                |
| Professeurs sans chaire.....                 | JAYLE.                 |
|                                              | JOANNON.               |
|                                              | VERNE.                 |



## II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.  
 Pathologie médicale..... BARIETY.  
 Pathologie médicale .... BERNARD ETIENNE.  
 Hydrologie..... BESANCON JUSTIN.  
 Bactériologie..... BONNET.  
 Pathologie médicale..... BOULIN.  
 Pathologie médicale..... BROUET.  
 Histologie ..... BULLIARD.  
 Pathologie médicale..... CACHERA.  
 Anatomie ..... CORDIER.  
 Pathologie médicale .... COSTE.  
 Urologie ..... COUVELAIRE.  
 Anatomie pathologique DELARUE.  
 Pathologie médicale .... DELAY.  
 Physique ..... DESGREZ H.  
 Médecine légale ..... DESOILLE.  
 Obstétrique ..... DIGONNET.  
 Physique ..... DOGNON.  
 Pathologie chirurgicale FEVRE.  
 Pathologie chirurgicale. FUNCK-BRENTANO  
 Parasitologie ..... GALLIARD.  
 Pathologie médicale..... GARCIN.  
 Anatomie pathologique . Mlle GAUTHIER-VILLARS

MM.

Pathologie médicale..... DE GENNES.  
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.  
 Obstétrique ..... LACOMME  
 Obstétrique ..... LANTUEJOUL.  
 Parasitologie ..... LAVIER.  
 Pathologie médicale .... LELONG.  
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.  
 Pathologie médicale ... LENEGRE.  
 Pharmacologie ..... Mlle J. LEVY.  
 Pathologie médicale .... MARCHAL.  
 Pathologie chirurgicale MENEGAUX.  
 Pathologie médicale ... MOLLARET.  
 Pathologie médicale .... MOUQUIN.  
 Pathologie chirurgicale . PATEL.  
 Pathologie chirurgicale .  
 Ophtalmologie ..... RENARD.  
 Physiologie ..... RICHET.  
 Pathologie chirurgicale .  
 Pathologie chirurgicale . SICARD.  
 Pathologie médicale .... SOULIE.  
 Obstétrique ..... SUREAU.  
 Pathologie médicale .... TURPIN.  
 Pathologie chirurgicale . WILMOTH.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.  
 Physiologie ..... CHAILLEY-BERT.  
 Obstétrique ..... GUÉNIOT.  
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.  
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.

MM.

Obstétrique ..... LE LORIER.  
 Parasitologie ..... NEVEU-LEMAIRE.  
 Obstétrique ..... VAUDESCAL.  
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.

# IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

## A TITRE PERMANENT

| MM.                                                                                  |                          | MM.                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALAJOUANINE.<br>BRULÉ.<br>CHABROL.<br>CHEVALIER.<br>LAROCHE G.<br>MOREAU.<br>SEZARY. | } Clinique<br>médicale   | BASSET.<br>GATELLIER.<br>de GAUDART<br>d'ALLAINES<br>MOULONGUET<br>MOURE. } Clinique<br>chirurgicale |
| MM.<br>ECALLE<br>VIGNES                                                              | } Clinique obstétricale. |                                                                                                      |

## V. — CHARGES DE COURS

|                          | MM.                   |
|--------------------------|-----------------------|
| Education physique.....  | CHAILLEY-BERT, agrégé |
| Radiologie clinique..... | LEDOUX-LEBARD.        |
| Stomatologie .....       | DECHAUME.             |
| Puériculture .....       | N...                  |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de clinique médicale  
Membre de l'Académie de Médecine  
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine  
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Nous le remercions du très  
grand honneur qu'il nous a fait  
en acceptant la présidence de  
cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERREAU

Ancien interne des Hôpitaux de Paris  
Ancien chef de clinique de la Faculté  
Médecin de l'Hôtel-Dieu d'Angers

*Qui nous a inspiré le sujet  
de cette thèse et guidé dans  
son exécution.*

*Qu'il veuille bien trouver ici  
le témoignage de notre respec-  
tueuse gratitude.*

A MES MAITRES  
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MES MAITRES  
DE L'ECOLE DE MEDECINE D'ANGERS

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE DOCTEUR TURLAIS

Professeur honoraire de physiologie  
Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOCQUEL

Professeur honoraire de clinique obstétricale  
Directeur honoraire de l'Ecole de Médecine

A MONSIEUR LE DOCTEUR DENECHAU

Professeur de clinique médicale

A MONSIEUR LE DOCTEUR NAULLEAU

Professeur de clinique chirurgicale

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUCHY

Chirurgien de la maternité  
Chargé du cours d'obstétrique

A MONSIEUR LE DOCTEUR NEDELEC

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

A MONSIEUR LE DOCTEUR TESTARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MONSIEUR LE DOCTEUR AMSLER

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIGOT

Professeur de pathologie interne  
Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MESSIEURS LES DOCTEURS

BONHOMME, BOUMARD, CLOSIER, FRUCHAUD,  
GOHIER, HERMANN, HY, LECOCQ,  
CH.-R. MARTIN, ROUSSEAU

## INTRODUCTION

---

Les sulfamides connaissent un essor considérable lié à leur remarquable efficacité, mais aussi aux commodités de leur prescription. Pourtant cette thérapeutique, le plus souvent bien tolérée, entraîne parfois des accidents. Dès mai 1937, LONG et BLISS rapportaient les premiers troubles toxiques constatés : anorexie, nausées, vomissements, symptômes d'irritation du tractus urinaire, cyanose avec méthémoglobine et sulfémoglobinémie. Par la suite, la liste devait s'enrichir de nombreux autres accidents : accidents sanguins, accidents cutanés, accidents hépato-biliaires. Nous citerons enfin l'action spermato-toxique des sulfamides.

Jusqu'en 1939, par contre, la plupart des auteurs considéraient comme exceptionnels les accidents nerveux imputables à la sulfamidothérapie. Au cours de ces dernières années, un assez grand nombre d'observations en ont été publiées. Accidents, d'ailleurs, de tous ordres atteignant aussi bien le système nerveux central que le système nerveux périphérique, allant de la céphalée la plus banale jusqu'au coma de pronostic grave.

Nous avons observé récemment avec M. le Docteur PERREAU d'Angers un cas de coma avec signes neurologiques au cours d'un traitement sulfamidé banal. Ce fut le point de départ de notre thèse.

Dans une première partie, nous ferons une courte revue des accidents nerveux, en général. Après une étude très brève de l'histoire de leur apparition au cours des dernières années, nous essaierons de dégager les causes qui peuvent favoriser leur éclosion. Dans un autre chapitre, nous classerons ces accidents d'importance et d'ordre si divers.

Dans une deuxième partie, nous aborderons les comas sulfamidés par un essai de classification de ces accidents graves. Nous commencerons par l'étude des comas que dès maintenant, nous rangerons sous l'étiquette de « comas toxiques » : comas azotémiques, comas acidotiques. Nous terminerons par l'étude des comas nerveux moins fréquents.

Nous exprimons notre vive reconnaissance à M. le Docteur Léon TIXIER qui a bien voulu nous confier ses observations et ses conclusions pathogéniques.

---

## *PREMIÈRE PARTIE*

---

### CHAPITRE PREMIER

---

#### **HISTORIQUE**

---

C'est JANET qui, le premier, rapporte en 1937, à la Société Française d'Urologie, un accident nerveux imputable aux sulfamides. Il s'agit d'un malade ayant présenté une polynévrite caractérisée par des douleurs et des crampes dans les membres supérieurs, après injection de 4 grammes de 1162 F. Quelques mois plus tard, Bucy de Chicago relate l'histoire d'une jeune fille traitée pour ostéomyélite par le Sulfanilamide, et qui fait une névrite optique guérie rapidement après cessation du traitement.

Vers la fin de l'année 1938, les auteurs allemands publient de nombreuses observations de névrites et polynévrites dues toutes au Diseptal B. 87 ou Uliron ou au D. B. 90. C'est à HULLSTRUNG et KRAUSE que revient le mérite « d'avoir non seulement attiré l'attention sur la polynévrite sulfamidique, mais aussi d'avoir rétabli expérimentalement la réalité de cette complication nerveuse ». A leur suite, nous trouvons

les noms de HINZPETER, MARTIN SCHUBERT, LEMKE, ORSTEEN, VAN VALKENBURG, LILIENTHAL, GENHERICH, LEROY et BADERMECKER en Belgique, WIGTON et JOHNSON aux Etats-Unis. En France, SCHACTER (de Bucarest) fait une mise au point de cette question des polynévrites sulfamidiques, et KECZMAN consacre sa thèse à ce même sujet.

En 1939, paraissent des observations de complications oculaires : contracture de l'accomodation, rapportée par DEJEAN et ROUX, myopie transitoire décrite par SPELLBERG, par LAGRANGE et LAUDAT ; SANTO rapporte un cas de myélite, FISCHER un cas d'encéphalo-myélite, PATON et EATON un cas de confusion mentale. PEARSON et BURNSTINE deux observations de psychose ainsi que VASILESCU et DANIEL en Roumanie. Enfin, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, est présenté un syndrome neurologique simulant la sclérose latérale amyotrophique décrit par ROCH, MARTIN et NEBSER.

Nous trouvons alors en France durant les années 1939-40 une série d'observations ayant trait aux troubles causés par les injections de 693 soluble intrarachidien au cours du traitement des méningites, troubles allant de la simple rétention d'urine passagère jusqu'à la paraplégie flasque complète. C'est Mine BERTRAND-FONTAINE et SCHNEIDER à la Société médicale des Hôpitaux, BOUDET, EUZIERE et FASSIO à Montpellier, GERMAIN et PICART à Paris, ROGER, CORNIL et PAILLAS, enfin, qui font à la Société de Neurologie une étude anatomo-clinique qui est une véritable mise au point de la question. Des observations

analogues sont publiées en Allemagne, en particulier par ARLT avec l'Eubasine, en Indochine, en Afrique Equatoriale, dans toute la France. Nous trouvons jusqu'en 1942 des travaux sur cette question, bien que la Société médicale des Hôpitaux de Paris, dans sa séance du 12 avril 1940, ait formulé l'abstention définitive du 693 soluble en injections intra-rachidiennes. Ce sont les publications de DEREUX et CUVELLIER, de Lille, les travaux de HEDON et LOUBATIERES provoquant des lésions médullaires chez le chien après injections de soludagenan à haute dose. Les thèses enfin, de DAVID et de GOLTZ (Paris 1942).

ARMAND-DELILLE avait signalé, dès 1937, à la Société médicale des Hôpitaux, à propos d'un cas de guérison de méningite cérébro-spinale chez une enfant de 4 ans, un état comateux qu'il n'osait pas encore attribuer nettement au traitement sulfamidé. DOUKAN, en 1938, avait signalé deux cas d'ictus, guéris sans séquelles, au cours de traitements anti-gonococciques. Il faut attendre 1941 avec NICAUD et LAFITTE pour voir décrit en France, à la Société médicale des Hôpitaux, le premier cas de coma sulfamidique avec acidose. LONG et BLISS avaient pourtant déjà signalé cette complication. Puis MARQUEZY et VERNEMOUZE, en 1942, rapportent un second cas de coma acidosique. Vers le même temps, à la Société de Pédiatrie, TIXIER et LAJOUANINE en rapportent trois cas. En Angleterre, JOHNSTONE dans le Brit. Med. J. L. relate l'histoire de deux comas mortels au décours de méningites cérébro-spinales après ingestion de sulfapyridine. Postérieure encore, une publication de LITTLE

dans le J.A.M.A. qui, lui, a rencontré les accidents suivants imputables aux sulfamides : Aphasie, aggraphie, bégaiement, psychose toxique, névrite périphérique, encéphalo-myélite, myélite, névrite optique, myopie, cécité, convulsions, etc...

En France, enfin, FERRU de Poitiers rapporte à la Société Médicale des Hôpitaux, en novembre 1942, un nouvel accident : une névrite sciatique grave consécutive à l'injection intra-musculaire de 693 soluble. ALAJOUANINE, FIESSINGER et DUPUY signalent avoir rencontré également des paralysies sciatiques à la suite de ces injections intra-fessières de Soludagenan.

De cette revue historique bien incomplète, étant données les difficultés actuelles de recherches bibliographiques, il se dégage pourtant deux faits : d'une part, fréquence, d'autre part, diversité des accidents nerveux sulfamidiques. Nous allons maintenant essayer d'en chercher les causes et de classer ces éléments si disparates.

---

## CHAPITRE II

---

### ÉTIOLOGIE

---

Dans l'étiologie des accidents dus aux sulfamides, tout se ramène à deux causes essentielles : toxicité du produit, intolérance du sujet. « Les incidents d'une thérapeutique sont dus au conflit qui s'établit entre le médicament et l'organisme. Dans certains cas, le rôle du médicament est prédominant : les actions secondaires se reproduisent chez un grand nombre de sujets à des doses voisines et revêtent toujours les mêmes caractères. Dans d'autres cas, si l'intervention du médicament est évidemment nécessaire, les incidents sont conditionnés par une sensibilité spéciale de l'organisme » (DUREL, Thérapeutique sulfamidée).

Nous verrons pourtant que dans le cadre qui nous occupe, le produit peut être toxique par sa nature même, quel que soit le mode d'introduction, mais aussi par la voie d'introduction employée. Nous étudierons donc l'apparition des accidents nerveux : suivant le produit employé, suivant la voie d'introduction envisagée, suivant le terrain qui le reçoit.

## A. — SUIVANT LE PRODUIT EMPLOYÉ

Existe-t-il dans l'arsenal sulfamidique des corps spécialement toxiques pour la cellule nerveuse ? Nous n'avons nullement la prétention de faire ici une revue complète de tous les sulfamides en usage à l'heure actuelle dans le monde entier. Bornons-nous seulement à citer les principales formules employées :

1° le P. aminophénylsulfamide, premier en date, est spécialisé sous une cinquantaine de noms déposés. Il ne semble pas avoir été spécialement à la base d'accidents nerveux caractérisés, bien qu'il ait été cité dans la première observation de polynévrite sulfamidique publiée en France, nous l'avons vu, par JANET, en 1937.

2° la Sulfapyridine appelée ainsi par abréviation. C'est un p. aminobenzènesulfamidopyridine (693 M et B). Il existe également pour usage parentéral sous forme d'un dérivé sodique soluble très alcalin. Nous le retrouverons tout à l'heure, employé dans certaines conditions, comme l'agent de complications nerveuses spécialement graves.

3° Le P. aminobenzènesulfonylacétamide de soude, plus connu sous le nom d'albucide et le

4° P. aminobenzènesulfamidothiazol (2090 RP.) nouveau venu dans la série, ne se trouvent pas mentionnés d'une façon générale dans les observations étudiées.

5° Par contre, le P. aminobenzènesulfamidophényl-diméthyl sulfamide ou D.B. 87 (Uliron) et les corps se rapprochant de cette formule se sont révélés parti-

culièrement nocifs pour le tissu nerveux. Nous citerons une des premières observations parues, celle d'HULLSTRUNG, qui nous paraît spécialement instructive :

Un malade, pour gonococcie, ingère une dose totale de 24 g. 50 d'Uliron. Environ 3 semaines après la cessation de cette thérapeutique, le malade constate une faiblesse notable des deux membres inférieurs, avec difficulté de la marche. Les troubles s'intensifient, obligeant le malade à garder le lit.

L'examen neurologique montre alors une diminution importante de la force des membres inférieurs, une difficulté des mouvements de flexion et d'extension des orteils, une diminution dans la force d'extension du pied, et une abolition du réflexe achilléen gauche. Les autres réflexes sont normaux. A la marche, steppage net. Sensibilité objective et subjective conservées. Pas de R. D. Pas d'amyotrophies. Pas de troubles généraux.

Cette polynévrite n'était pas encore guérie au bout de trois mois, malgré un traitement intensif de Vitamine B<sup>1</sup>. Le malade garda longtemps un steppage net et une diminution notable de la force d'extension et des mouvements de latéralité des pieds.

La grande majorité des observations ressemblant à celle-ci ont paru en Allemagne où l'emploi de l'Uliron est très étendu. Il est important de noter que les doses employées furent très diverses. Une observation relate 15 grammes seulement de produit absorbé. Les accidents apparaissent, en général, tardi-

vement, trois semaines en moyenne après cessation du traitement. Ces troubles, presque toujours, présentent les principales caractéristiques des polynévrites toxiques. SCHACTER fait même une description de « la polynévrite sulfamidique » :

a) Atteinte des extrémités inférieures (surtout segments distaux), rarement précédée de quelques sensations paresthésiques.

b) Diminution ou abolition des achilléens avec conservation des rotuliens.

c) Absence de tout trouble de la sensibilité subjective ou objective (sauf de rares exceptions).

d) Absence d'amyotrophie et absence (sauf exception) de la R.D.

Donc, caractère essentiellement moteur de cette polynévrite. De plus, ces phénomènes persistent souvent sans amélioration pendant des semaines, des mois parfois, après cessation du traitement. Aussi le pronostic en est-il relativement grave. Bien que la restitution ad integrum à longue échéance soit presque de règle.

Voilà donc un corps sulfamidé responsable directement de troubles nerveux certains, très caractérisés sous forme de polynévrite. L'apparition de ces accidents reste difficile à expliquer. Les expérimentateurs avaient cru remarquer, que les sujets, astreints à un travail musculaire intense, étaient prédisposés plus que d'autres à ces troubles toxiques. EGELHARDT et BIRKENMAIER n'ont constaté aucune complication nerveuse sur 150 malades hospitalisés couchés, pendant leur traitement à l'Uliron. D'autre part, des ex-

périences faites sur des pigeons, ont permis de constater que les animaux, immobilisés pendant leur traitement, restaient indemnes, tandis que les autres, placés deux fois par jour dans un tambour mobile pendant une demi-heure, étaient atteints de symptômes névritiques. Quoiqu'il en soit de ce facteur terrain que nous reverrons en détail ultérieurement, il est permis, semble-t-il, de conclure à une action neurotoxique très spéciale de ce dérivé sulfamide opposée en tout cas à la bénignité relative des autres corps vis-à-vis du tissu nerveux.

## B) SUIVANT LA VOIE D'INTRODUCTION ENVISAGEE

La voie buccale, la première employée, reste le mode d'administration de choix.

Actuellement, sauf les cas où il y a nécessité d'aller plus vite (septicémie, par ex.) on ne l'abandonne qu'en face d'une intolérance gastrique ou quand le malade se trouve en état de coma. C'est alors qu'on a recours aux voies parentérales.

La voie rectale est employée quelquefois chez l'enfant sous forme de suppositoires.

On a rarement recours à la voie intra-veineuse, sauf pour les cas graves (septicémie grave). Par contre, la voie intra-musculaire est couramment utilisée, plus particulièrement pour le dérivé injectable de la sulfapyridine.

Très employée dans les méningites jusqu'en 1940,

la voie intra-rachidienne est en défaveur à l'heure actuelle, cette voie étant dangereuse sans être particulièrement effective.

Pour être complet, il nous faut signaler l'introduction directe des différents produits dans les séreuses, plèvre et péritoine - injection même intra-articulaire. En chirurgie et en dermatologie, enfin, on projette directement sur les plaies ou les dermatoses des poudres de sulfamides, tandis qu'en gynécologie on utilise crayons, mèches et ovules spécialement préparés et dosés en corps sulfamidés.

La voie buccale, certes, est responsable de certains accidents nerveux, soit par l'action neurotoxique des produits employés (Uliron), soit grâce à certains terrains prédisposés, comme nous le verrons plus tard. Par contre, deux voies d'introduction semblent à coup sûr génératrices d'accidents nerveux très spéciaux : ce sont les injections intra-rachidiennes et les injections intra-musculaires du corps 693 sous sa forme soluble.

#### INJECTIONS INTRA-RACHIDIENNES :

Elles ont été préconisées dans les méningites dès 1938 par RENÉ MARTIN qui, à cette époque, invoquait, pour justifier cette voie d'introduction, des arguments chimiques, biologiques et cliniques. Pour cet auteur, il y avait intérêt à obtenir le plus rapidement possible un taux de concentration élevé de sulfamide, dans le liquide céphalo-rachidien, en portant directement le produit dans les méninges. Ces injections

réalisées avec des solutions neutres ne présentaient aucune inocuité. Il était facile, enfin, pour le clinicien de les effectuer, au cours des différentes ponctions lombaires de diagnostic ou de pronostic.

Si le 1162 F. s'est montré pratiquement inoffensif pour la cellule nerveuse, par contre, très rapidement, furent publiées des observations de plus en plus nombreuses d'accidents nerveux graves au Soludagenan.

Nous résumerons une de ces observations, intéressante par la brutalité d'apparition des accidents (thèse de David) :

« L'enfant B..., trois ans, est admis à l'Hôpital de Nantes le 29 janvier 1940, pour méningite. Le laboratoire identifie le 30 le méningo A. On institue un traitement associé de sérothérapie antiméningo A à un traitement sulfamidé de 2 grs de 693 per os pro die jusqu'au 6 février. A ce moment, détente des signes cliniques. On suspend le Dagenan.

Le 11, les signes méningés persistant, on reprend le 693 : 1 gr. pro die.

Le 19, on décide une injection I. R. de 693 de 1 gr. à la concentration de 10%.

Le soir même, l'enfant ne peut plus s'asseoir. Il y a impotence complète des membres inférieurs, surtout à gauche et incontinence complète des urines. Très rapidement, se confirme une paraplégie complète des deux membres inférieurs avec incontinence complète des deux sphincters.

Traitement par strychnine, bévitine, bains chauds.

Par la suite, sans aucune amélioration, apparaissent des escharres sacrés. Les signes méningés ont disparu.

En date du 10 avril, il reste une paraplégie flasque complète à gauche, légèrement spasmodique à droite ».

D'une façon générale, les accidents observés sont donc essentiellement :

D'abord des troubles sphinctériens : rétention d'urine (symptôme crucial).

Puis des troubles moteurs, siégeant aux membres inférieurs, quelquefois limités à un seul membre. Ils consistent en paralysies flasques massives d'emblée, avec hypotonie musculaire.

Le tout accompagné de troubles sensitifs.

Subjectifs : Les malades souffrent de leurs membres paralysés.

Objectifs : Il existe, soit de l'hyperesthésie, soit de l'anesthésie à tous les modes.

Enfin, des troubles des réflexes : abolition des tendineux, silence plantaire.

L'étude des observations publiées montre, d'autre part, que ces accidents d'apparition précoce, graves, en général sont indépendants de l'affection, indépendants du terrain, indépendants de la posologie. Ils dépendent bien, par contre, de la substance injectée (seul, le 693 soluble en est responsable).

Ils dépendent, enfin, de la voie d'injection (le 693 employé sous tout autre mode ne cause aucun des accidents relatés).

Doit-on incriminer le noyau pyridiné lui-même? GERMAIN et PICART, Mme BERTRAND-FONTAINE et SCHNEIDER en rendent responsable le solvant sodique à P. H. très élevé (11,4) employé à le dissoudre. Il y a action caustique locale due à cette partie sodée que le système tampon très faible du liquide céphalo-rachidien ne suffit pas à neutraliser. ROGER, CORNIL

et PAILLAS admettent pourtant comme adjuvante l'action lytique du noyau pyridique sur le système nerveux. Ces auteurs ont fait une étude anatomopathologique des moëlles. Ils concluent ainsi leur exposé : « En somme, il s'agit d'une méningo-myélite nécrotique qui paraît avoir débuté par des phénomènes congestifs intenses, et qui est représentée actuellement par une sclérose méningée avec névrose radiculo-médullaire basse, et dégénérescence, sans doute, des cordons postérieurs ». D'autre part, HEDON et LOUBATIERES, injectant chez le chien du Soludagenan dans le canal médullaire, trouvent autour du point d'injection des lésions de la substance blanche médullaire à type de dégénérescence wallérienne non systématisée.

Il s'agit donc bien d'une action directe sur la moëlle du support sodé solvant du sulfamide. D'ailleurs, depuis le vœu de la Société médicale des Hôpitaux de Paris du 12 avril 1940, ces accidents se font de plus en plus rares. On peut considérer actuellement avec HARVIER et PERRAULT, la pratique de l'injection intra-rachidienne de 693 soluble comme une faute grave.

#### INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES :

On avait signalé déjà l'existence d'accidents locaux dus à l'injection intra-fessière de soludagenan. Les malades accusant parfois des douleurs assez violentes. On notait de temps en temps l'apparition d'escharres à la suite de ces piqures. C'est FERRU (de

Poitiers) qui, le premier, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, en novembre 1942, rapporte un accident grave. Il s'agit d'une fillette de quatre ans guérie d'une péritonite à pneumocoques par des injections intra-musculaires de 693 au prix d'une névrite sciatique droite dont la gravité clinique est confirmée par les résultats des mesures chronaxiques effectuées. L'auteur dénonce, d'ailleurs, à ce propos, la fréquence méconnue ainsi que la gravité habituelle des accidents nerveux de la sulfamidothérapie.

Cette observation soulève un problème pathogénique fort intéressant. Faut-il incriminer une action toxique locale ou générale ? Faut-il rapprocher cette observation de celle des polynévrites déjà étudiées et la ranger dans le même cadre ? Nous ne le croyons pas. En effet, FIESSINGER et DUPUY ont observé (Décembre 1942) chez un malade, traité par des injections intra-musculaires de Soludagenan, une paralysie totale du sciatique, d'apparition presque instantanée et ne manifestant aucune tendance à la régression. ALAJOUANINE signale, enfin, deux cas où la période de latence entre l'injection et l'apparition des douleurs témoignant de l'atteinte du nerf, fut seulement de quelques minutes. C'est le temps nécessaire à la diffusion locale du produit injecté.

Il semble donc qu'il y a là encore une action directe du soludagenan sur le nerf atteint. Et par analogie avec les injections intra-rachidiennes, nous en rendrons responsable l'action caustique du solvant alcalin employé.

Madame BERTRAND-FONTAINE estime même que ces

paralysies sciatiques peuvent survenir sans qu'une faute de technique puisse être incriminée, et cela simplement en raison de la diffusion du produit. Nous ne partageons pas cette opinion qui tendrait à considérer comme toujours possible un tel accident et ferait de l'injection intra-musculaire de soludagenan, acte de pratique courante, un acte toujours dangereux. Nous croyons plutôt que la rareté des faits publiés, en opposition avec le nombre incalculable d'injections intra-musculaires pratiquées durant ces dernières années, nous permet de conclure à une faute de technique accidentelle : injection poussée trop profondément, mettant au contact direct du nerf le produit employé.

### C) SUIVANT LE TERRAIN

Les accidents nerveux de la Sulfamidothérapie apparaissent donc plus particulièrement avec certains produits, suivant certains modes d'utilisation. Il existe pourtant des terrains prédisposés.

Parmi les causes adjuvantes, il nous faut citer d'abord l'effort musculaire, le travail, chez les sujets soumis à un traitement par les sulfamides. C'est une notion classique que les malades alités supportent plus facilement cette thérapeutique; ceci surtout pour les gonococcies où le traitement ambulatoire est courant. Dans les services d'urologie où les sujets sont couchés, on observe, en général, moins d'accidents que chez les malades soignés chez eux, gardant leur vie normale.

Nous avons vu, d'autre part, en étudiant les polynévrites sulfamidiques, que certains auteurs ont voulu les expliquer par cette notion de travail physique important. Et les recherches effectuées sur des pigeons, ont confirmé cette manière de voir. Sans expliquer pourtant toute la pathogénie des polynévrites, il y a là, sans aucun doute, une cause favorisante.

La nature même de la maladie traitée ne peut-elle jouer un rôle dans l'éclosion de ces accidents nerveux? Nous le croyons, du moins dans certains cas. Les premières paraplégies consécutives au Soludagenan intra-rachidien dans les méningites, furent attribuées parfois au germe lui-même, l'action du produit injecté étant considérée comme secondaire. Actuellement, on tient compte seulement de la causticité du sulfamide employé. Pourtant, on doit noter, que la plupart des accidents nerveux graves sont apparus au décours de méningites traitées par les sulfamides.

L'agent pathogène, le méningocoque, en particulier, ne pourrait-il jouer un rôle de « sensibilisateur » ?

Par ailleurs, il est classique d'éviter certaines associations médicamenteuses : l'or, l'arsenic, les sulfates, en particulier.

La même prudence doit être observée chez les asthmatiques, les urticariens, les dysglandulaires, lorsqu'il y a association de certaines maladies : tuberculose pulmonaire, par exemple, comme dans l'observation de NICAUD LAFITTE où un coma acidosique survient au cours d'un traitement par les sul-

famides, chez une malade tuberculeuse en évolution depuis un an. L'autopsie montre, en plus d'une néphrite subaiguë, un gros foie tuberculeux. Une observation de MARQUEZY et VERNEMOUZE note chez un jeune malade ayant fait un coma azotémique avec acidose au cours d'une méningite, la coexistence d'une gale infectée ayant provoqué quelques jours auparavant une albuminurie discrète. Ce sont là deux simples exemples, à l'appui d'une grande règle en sulfamidothérapie : vérifier toujours la fonction hépatique et aussi la fonction rénale.

Parmi les facteurs capables de troubler encore ces fonctions essentielles et par là même d'engendrer des accidents, il nous faut citer les intoxications chroniques. En premier lieu, l'alcoolisme. Dans le cas des polynévrites, en particulier, une observation de DEREUX (de Lille) met particulièrement en relief cette notion de terrain éthylique.

Une malade de 49 ans, éthylique notoire (abus de vin et d'apéritifs) atteinte de broncho-pneumonie à freidlander, est soumise à un traitement sulfamidé très prolongé (100 grammes de sulfamides per os du 24 février au 1<sup>er</sup> juin 1939), le 1<sup>er</sup> juin la malade se plaint d'éprouver des douleurs dans les membres et spécialement dans les mollets. L'examen montre une diminution de force certaine, surtout nette aux extrémités. Les pieds ont tendance à tomber. Il existe de l'hypoesthésie à tous les modes aux extrémités des membres inférieurs. Douleur à la pression des masses musculaires des mollets. Réflexes tendineux normaux. Réflexes cutanés plantaires en flexion. Rien aux membres supérieurs.

En résumé, polynévrite certaine, avec, toutefois, troubles nets de la sensibilité. DEREUX élimine comme causes directes de ces accidents, l'infection pulmonaire et l'intoxication éthylique. « Nous ne les retiendrons pas, d'une part, à cause de l'apparition tardive des troubles nerveux, alors que l'infection était en voie d'amélioration, et que la malade était sevrée d'alcool depuis longtemps, d'autre part, à cause de la dose considérable de sulfamide ingérée ». Et malgré l'existence de troubles de la sensibilité, il conclut à une polynévrite sulfamidique. Cet auteur insiste, par ailleurs, dans sa discussion pathogénique, sur l'importance du terrain préparé par l'éthylisme. En effet, il ne suffit pas pour déclencher une polynévrite de donner au malade tel ou tel sulfamide suivant telles modalités ; il y a, de plus, outre une fonction hépatique déficiente, un élément carentiel qui favorise l'apparition des accidents. Du fait que le malade est alcoolique, cet élément existe sous forme d'un manque de vitamine B1. Et nous pourrions presque parler de polynévrites alcool-sulfamidiques comme il existe des polynévrites alcool-tuberculeuses.

Avec ces notions de terrain, bien sommaires, s'élargit pourtant singulièrement le cadre pathogénique des accidents nerveux sulfamidiques. Phénomènes complexes aux causes multiples, phénomènes dont nous avons entrevu déjà le nombre et la diversité au cours de ces quelques données étiologiques. Nous allons essayer maintenant de les classer.

---

## CHAPITRE III

---

### CLASSIFICATION

---

Nous diviserons en incidents et accidents les troubles nerveux dus à l'absorption de sulfamides. Les uns très bénins disparaissent facilement avec la cessation du traitement, les autres atteignant le système nerveux, périphérique ou central, peuvent laisser des séquelles importantes, quelquefois durables.

#### A) INCIDENTS :

On observe souvent chez les malades une céphalée surtout frontale, plus marquée le soir, s'accompagnant d'asthénie dans le courant de la journée. Le malade se sent fatigué, les membres sont lourds. Il est parfois somnolent, incapable d'accomplir un travail physique, même minime, se refusant aussi à tout travail intellectuel. Il se plaint également d'éblouissements, quelquefois de vertiges.

Plus accusés, ces troubles évoquent certaines psy-

choses. Quelques auteurs ont voulu même décrire de véritables « psychoses sulfamidiques » ; c'est donner trop d'importance à ces états légers de dépression, d'accès maniaques, de délire, parfois de troubles de la personnalité qui ont pu être notés chez certains sujets.

D'ailleurs, la suspension simple de toute thérapeutique par les sulfamides suffit à faire disparaître d'une façon rapide et complète ces légers incidents.

## B) ACCIDENTS :

DUCHATTEL, dans sa thèse inspirée par TREFOUEL (Paris 1940) fait état, après recherches bibliographiques, de cinquante observations d'accidents nerveux graves, c'est-à-dire persistant après l'arrêt de la sulfamidothérapie. Il les décompose ainsi :

1° atteintes du système nerveux périphérique :

- 31 cas de névrite et polynévrite.
- 6 cas de myopie transitoire.
- 1 cas de hoquet.

2° atteintes du système nerveux central :

- 4 cas de psychose.
- 3 cas de myélopathie.
- 1 cas d'encéphalomyélite.

Plusieurs cas de sclérose latérale amyotrophique.

Depuis 1940, de nombreuses observations sont venues enrichir ce bilan.

## I. — ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE.

1) Ce sont surtout *les polynévrites et névrites* secondaires à l'ingestion de l'Uliron ou de corps s'en rapprochant. Essentiellement, les polynévrites des membres inférieurs qui sont de loin les manifestations les plus fréquentes. Il existe, par ailleurs, des névrites portant sur les membres supérieurs; certains cas graves vont jusqu'à la quadriplégie prédominant sur les extenseurs, avec souvent atrophie musculaire.

2) *Les névrites sciatiques* dues au Soludagenan injecté dans les muscles fessiers.

3) On a relaté enfin de nombreuses *manifestations oculaires* : la névrite optique qui, souvent, s'accompagne de phénomènes généraux.

Des cas de myopie qu'on explique plus par une hypertension due à l'accumulation des sulfamides au niveau de l'œil, que par le simple phénomène paralytique de l'accommodation.

Enfin, un cas de cécité (MONBRUN).

## II. — ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

1) *des psychoses* graves ont été relatées, mais elles paraissent concerner uniquement les sujets antérieurement atteints de troubles psychiques sur lesquels les sulfamides ont eu une action aggravante.

2) les *paraplégies* dues à l'emploi intra-rachidien de soludagenan ont fait l'objet d'un chapitre antérieur.

3) ROCH, MARTIN et NEESER ont publié en France un syndrome neurologique simulant *la sclérose latérale amyotrophique*, à la différence près que le syndrome observé a évolué vers la guérison.

4) *Accidents cérébraux divers*. — A la suite d'un traitement par le Sulfaméthylthiazol, ANTHONISEN et HANSEN ont constaté une amplyopie et encéphalopathie avec hémianopsie binasale persistante. FISHER avait observé une encéphalomyélite mortelle. Plus récemment, HIGGINS a relaté une aphasie motrice avec agraphie et tremblement après ingestion de sulfanilamide.

DOUKAN, en 1938, avait signalé des accidents convulsifs généralisés ressemblant à de véritables accès éclamptiques.

Enfin, des cas de comas sulfamidiques ont paru récemment dans la littérature médicale. Ce sont eux que nous nous proposons d'étudier maintenant.

---

## DEUXIÈME PARTIE

---

L'apparition de comas, au cours de traitement sulfamidé, est d'observation peu courante ; l'évolution de ces accidents est toujours grave.

En effet, abstraction faite des publications étrangères que nous n'avons pu étudier en raison des circonstances, nous n'avons relevé que sept cas de comas dans la littérature médicale française de ces sept dernières années.

En regard de l'emploi si fréquent des corps sulfamidés, l'apparition de ces accidents peut donc être considérée comme *rare*.

Par ailleurs, trois des observations sur les sept publiées se terminent par un décès. D'où cette notion de *gravité* des comas dus aux sulfamides.

Dans six des observations, les auteurs font état d'examens de laboratoire ayant permis de déceler au cours du coma, soit une azotémie, soit une baisse de la réserve alcaline ou la présence de corps cétoniques dans les urines. Il s'agit donc là de comas toxiques.

Nous les étudierons dans une première partie et nous essaierons d'en tirer des conclusions pathogéniques.

La septième observation, celle que nous avons pu suivre, avec le Docteur PERREAU ne s'accompagnait ni d'acidose, ni d'azotémie notables, mais de signes neurologiques. Elle doit être rattachée aux accidents encéphaliques de la sulfamidothérapie.

Nous l'envisagerons dans une deuxième partie.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### I. — COMAS TOXIQUES

---

#### OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 (*résumée*) : ARMAND-DELILLE, LES-TOCQUOY, R. TIFFENEAU, WOLINETZ et J.-J. MEYER. (*Sté Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 29 octobre 1937).

Le 30 août 1937, à 16 heures, l'enfant Maria R..., âgée de quatre ans, est amenée à l'Hôpital des Enfants-Malades. Elle présentait un syndrome méningé typique.

Les premiers signes de l'affection remontaient à quarante-huit heures.

Aucun antécédent notable.

A l'examen, on constatait des signes méningés nets.

Sur la constatation des signes méningés, une ponction lombaire fut aussitôt pratiquée. Elle ramena un liquide franchement purulent très hypertendu.

Examen chimique :

Albumine : 0.95.

Sucre : disparu.

Examen cytologique : Plus de 350 éléments par millimètre-cube à la cellule de Nageotte ; pas de lymphocytes ; très nombreux polynucléaires altérés.

Examen bactériologique : présence de quelques diplocoques. Gram négatifs.

Cette culture identifie le méningocoque B.

Traitement mixte; sérum anti-méningococcique b, I.R. et traitement sulfamidique. On administra par voie buccale 2 grammes de cette substance (1 gramme à 17 heures et 1 gramme à 23 heures).

Le 31 août, l'état de l'enfant demeure très sérieux. L'enfant est en chien de fusil, la tête rejetée en arrière, cambrée à l'excès. Les signes méningés sont intenses : raideur totale de la nuque, signe de Kernig, signe de Brudzinski (nuque).

Une vésicule d'herpès apparaît à la commissure labiale droite. La petite malade est très agitée, geignant presque sans cause. Le moindre examen exagère ses cris.

Au point de vue neurologique, on constate l'abolition totale des réflexes tendineux achilléens et rotuliens. Les pupilles sont égales, le réflexe cornéen persiste, mais le regard est vague et étrange.

Le pouls est à 120. La température demeure toujours à 37°.

Devant cet état grave, le traitement est poursuivi à doses très élevées. 4 grammes de sulfamide sont administrés, toujours par la voie buccale, dans le courant de la journée, par doses fractionnées.

Le 1<sup>er</sup> septembre, l'état de l'enfant est plus agité encore que la veille, le teint est plombé, le regard vague. Le pouls petit, la température à 37°2. Les contractures persistent, les réflexes tendineux demeurent abolis. La langue est sèche, l'enfant n'a pas uriné depuis la veille. Malgré cet état si alarmant, la ponction lombaire pratiquée le matin montre une modification importante du liquide céphalo-rachidien.

*Celui-ci n'est plus purulent, mais seulement louche.*

L'albumine est toujours à 0,90, mais le sucre est réapparu.

L'examen cytologique décèle l'apparition d'une légère réaction lymphocytaire, mais surtout il montre une diminution très notable des polynucléaires, qui sont moins altérés qu'à l'examen précédent.

Il n'existe pas de méningocoques à l'examen direct et les cultures sont négatives.

Cette importante modification du liquide céphalo-rachidien en trente-six heures nous incite à continuer le traitement. 1 gr. 50 de sulfamide sont administrés à 9 heures, puis à nouveau à 15 heures. En outre, une injection sous-cutanée de 3 milligrammes de chlorhydrate de morphine est pratiquée à cause de l'agitation de l'enfant.

A 16 heures, l'état de la petite malade s'était encore aggravé, bien que les signes méningés se soient atténués. Ce qui frappe surtout, c'est l'état d'abattement presque comateux où se trouve l'enfant ; l'abolition du réflexe cornéen, les irrégularités de la respiration, l'anurie qui persiste depuis la veille. Un sondage est pratiqué qui ramène 20 cc. d'urines rougeâtres contenant quelques cylindres, mais pas d'albumine, ni de sang. Un dosage d'urée est pratiqué, décelant une *azotémie* à 0,96. La température avait baissé à 36°8.

En somme, la régression des signes méningés et l'amélioration du liquide céphalo-rachidien constatée le matin même, paraissaient en opposition avec l'aggravation de l'état général, qui ne paraissait plus relever du syndrome infectieux méningococcique, mais pouvait être plus vraisemblablement imputé aux doses élevées de sulfamide administrées.

L'administration de sulfamide est alors suspendue. Trois injections sous-cutanées de 200 cc. de sérum physiologique sont pratiquées au cours de la soirée et de la nuit du 1<sup>er</sup> au 2 septembre. Des boissons répétées sont

également présentées. Vers 20 heures, le sérum injecté s'était résorbé et une amélioration se faisait déjà sentir ; en particulier le réflexe cornéen était réapparu.

Le jeudi 2 septembre, l'amélioration notée la veille s'est accentuée au cours de la nuit. L'enfant est plus calme, le regard a changé, la langue est devenue humide. Les signes méningés ont disparu, les réflexes rotuliens demeurent abolis, mais les réflexes achilléens ont réapparu.

Les urines sont abondantes, rougeâtres, elles ne contiennent ni albumine, ni cylindres, ni sang.

Un dosage d'urée sanguine montre que le taux d'azotémie est redevenu normal, 0 gr. 32 p. 100. Une nouvelle ponction lombaire montre une amélioration franche du liquide céphalo-rachidien.

Celui-ci est clair ou à peine un peu louche. Il est moins hypertendu. Il contient du sucre. L'albumine est à 0,40. La réaction lymphocytaire notée la veille persiste. Les polynucléaires sont beaucoup plus rares. Il n'existe plus de méningocoques et les cultures restent négatives.

Le traitement sulfamidé cessé la veille ne fut pas repris cette journée et on administra seulement un lavement évacuateur et deux injections de 200 cc. de sérum physiologique.

L'état général était d'ailleurs satisfaisant. Toutefois, la température s'était élevée à 38°.

Le 3 septembre, l'amélioration était encore plus manifeste. Le visage est calme et reposé, les réflexes rotuliens, qui étaient abolis dès les premiers examens, sont réapparus.

Le traitement sulfamidé est repris à dose faible, 0 gr. 50 à 1 heures du matin, 0 gr. 50 à 10 heures, à titre de traitement d'entretien.

Vers 14 heures, l'enfant paraît plus abattue et un peu somnolente.

Une nouvelle ponction lombaire est alors pratiquée. On ne retire d'ailleurs que quelques centimètres cubes d'un liquide clair. Un examen immédiat ne montrant que quelques rares polynucléaires, on décide de supprimer définitivement la chimiothérapie.

Dans les jours suivants, commence la réalimentation de l'enfant qui paraît définitivement guérie.

OBSERVATION N° 2 (*résumée*) : NICAUD, A. LAFFITTE, Mlle P. GROULD et M. BOURGNEUF. (*Sté Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 11 juillet 1941).

La malade, Mme V..., vendeuse, âgée de trente et un ans, entre dans le service le 19 avril 1941 pour une tuberculose pleuro-pulmonaire droite. Le début des troubles remonte à octobre 1940 : fatigue croissante, amaigrissement, toux, fièvre, aménorrhée.

L'examen révèle les signes d'une pleurésie séro-fibrineuse de la base droite à épanchement peu abondant avec formule lymphocytaire. L'examen des crachats décèle la présence du bacille de Koch. Cependant, le pronostic immédiat ne paraît pas très alarmant.

Mais, vers le 26 avril, contrairement à toute attente, s'installe une polynévrite grave, d'un type spécial, à forme rapidement ascendante, qui devient absolue en moins d'une semaine.

En présence d'un tel tableau, on pense à une polynévrite infectieuse, d'autant plus que la malade déclarait avoir présenté depuis plusieurs mois de l'impotence des membres inférieurs, accompagnée de somnolence et de troubles oculaires.

Un traitement par les sulfamides est tenté.

Et c'est ainsi que le 9 mai, on commence la sulfamidothérapie par le 1162 F. On prescrit des doses moyennes, par voie buccale : la malade reçoit 4 grammes le premier jour, et 5 grammes les deux jours suivants : en tout 14 grammes de sulfamides en trois jours, du 9 au 12 mai. Nous insistons sur le fait qu'on administre en même temps la médication alcaline : 20 grammes de bicarbonate de soude par jour et par la bouche.

Mais le 13 mai, on arrête les sulfamides, à cause des changements profonds survenus dans l'état de la malade. La température, jusque-là irrégulière et élevée, oscillant entre 38° et 39°5, descend en lysis du 10 mai au 14 mai. L'état général décline rapidement : la langue est sèche, l'asthénie intense. Et surtout, trois symptômes attirent l'attention :

1°) la malade est *dans le\*subcoma*. Elle sort de temps à autre de ce coma vigil, quand on a recours à de fortes invigorations.

2°) *la dyspnée*, les troubles respiratoires se sont modifiés notablement. A la respiration un peu rapide, et, somme toute, banale des jours précédents, a succédé une respiration d'un type spécial : il s'agit d'une respiration ample, dilatant assez fortement le thorax, comportant une trentaine de mouvements par minute. Elle rappelle la respiration de Kussmaül.

3°) *l'odeur acétonémique de l'haleine*. — Elle est intense, aussi nette que celle du coma diabétique. Du reste, l'examen des urines révèle une acétonurie importante. Par ailleurs, absence de glycosurie et d'albuminurie. L'examen du sang confirme l'acidose : la réserve alcaline est diminuée à quarante-six volumes. En même temps, la glycémie est à 1 gr. 29 et l'azotémie est normale : 0 gr. 24.

On est donc en présence d'un tableau d'acidose, que l'on rattache à la sulfamidothérapie. On institue le traitement classique : bicarbonate de soude à hautes doses par la bouche, et surtout par voies sous-cutanée et intra-veineuse.

En dehors de l'acidose, il n'existe aucune autre intolérance sulfamidée. Il n'y a aucun trouble digestif : pas de cyanose ; aucune éruption, et en particulier, aucune atteinte sanguine.

L'examen hématologique révèle une anémie modérée et une légère leucocytose, faits bien classiques chez une bacillaire en évolution : globules rouges, 3.040.000 ; globules blancs, 19.800 ; hémoglobine 90 p. 100 ; Polys neutros 81 p. 100 ; Polys éosinophiles 1 ; Monocytes 16 ; Lymphocytes 1 ; Myélocyte basophile 1.

Deux jours plus tard, le 15 mai, se dessine une réelle amélioration de la malade. La somnolence, l'hébétude, le subcoma ont fait place à une lucidité normale. L'odeur de l'haleine n'est plus acétonémique ; l'acétonurie a disparu. La respiration de Kussmaül s'est dissipée. On considère comme jugulée cette poussée d'acidose.

Par contre, les signes neurologiques s'aggravent. Une importante escarre sacrée, des troubles sphinctériens apparaissent. En même temps, la participation hépatique paraît s'affirmer : le foie est plus gros, il mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il a une consistance à peine ferme, rappelant le foie gras des tuberculeux alcooliques ; il est sensible au palper et de surface régulière. Des ecchymoses apparaissent aux jambes et un halo hémorragique est visible au pli du coude, au niveau de la région des injections intraveineuses. De légers œdèmes intéressent les membres inférieurs et les lombes. Cependant, les épreuves de laboratoire ne semblent pas confirmer ces données cliniques : le temps de saignement

est normal, deux minutes trente secondes ; l'épreuve de la galactosurie est normale ; l'urobiline et l'urobilino-gène n'existent qu'à l'état de traces dans les urines.

Cependant, on a bien l'impression d'une hépatite toxique ; corroborée par les nouveaux renseignements sur les habitudes éthyliques de la malade.

Le 19 mai, la poussée d'acidose est réellement terminée. Cliniquement, il n'existe aucun trouble de cet ordre ; et d'autre part, la réserve alcaline est montée à 90 volumes.

Mais les jours suivants, l'état général de la malade décline considérablement ; l'asthénie est extrême ; à l'escarre sacrée s'ajoutent des escarres talonnières ; les troubles sphinctériens persistent. Et surtout les troubles cardio-respiratoires, qui dès le début de la polynévrite firent porter un pronostic sombre, vont s'accroissant. La respiration est irrégulière et rapide (32 mouvements à la minute). La tachycardie est intense à 140, contrastant avec une tension artérielle demeurée normale : 14-9.

Le 25 mai, la malade succombe dans la cachexie et les troubles bulbaires.

L'autopsie a montré des lésions tuberculeuses pulmonaires. Le foie présentait une stéatose très étendue semée de lésions folliculaires. La pulpe splénique était farcie de lésions caséuses disséminées ; il y avait de plus une néphrite subaiguë et des lésions de polynévrite.

OBSERVATION N° 3 : TIXIER et LAJOUANINE. *Société de Pédiatrie*, 21 avril 1942).

Juliette T..., onze ans et demi. Début brutal le 27 février 1941 de méningite cérébro-spinale par courbatures générales, céphalée et vomissements. Entre aux Enfants

Malades dans l'après-midi du 28 février 1941. Pas d'antécédents héréditaires intéressants, sauf toutefois le décès de cinq frères et sœurs en bas âge.

*Le 28-2-41* : signes indiscutables de méningite : coma-raidé intense de la nuque, agitation nécessitant l'administration de sirop de chloral et de 0,005 de Gardénal matin et soir. La *ponction lombaire* confirme le diagnostic :

Liquide purulent, nombreux polynucléaires, nombreux diplocoques, Gram négatif intra et extra-cellulaires. Culture positive : colonies rares de diplocoques. Gram négatif. Identification impossible en raison de la rareté des colonies.

Traitement sulfamidé.

*Le 1-3-41* : peu de modifications malgré le traitement sulfamidé ; forte hyperthermie.

*Le 2-3-41* : *Ponction lombaire* : liquide louche, nombreux polynucléaires ; pas de germes à l'examen direct. Culture négative. Concentration en sulfamides : 0,22 mmg. %.

*Les 3 et 4 mars* : L'amélioration se dessine en ce sens que la température descend progressivement pour atteindre 37°2 le 4 mars au soir. L'enfant est encore agitée. Les raideurs importantes, les vomissements ne se sont pas reproduits, cependant. Amaigrissement très accusé (28 kgs).

*Le 6 mars* : apparition d'un signe un peu insolite : crises de convulsions généralisées, surtout accentuées aux membres inférieurs et pourtant les signes de méningite se sont certainement améliorés, puisque le liquide céphalo-rachidien est redevenu clair.

*Ponction lombaire* : liquide clair : 280 éléments au mmc. polynucléaires et mononucléaires. Pas de germes visibles, culture négative.

*Le 7 mars* : aggravation manifeste : enfant indifférente, presque comateuse. Facies particulier : la face est singulièrement amaigrie, les yeux sont excavés, cerclés de noir. Le nez est pincé, la bouche entr'ouverte, les lèvres fuligineuses, les extrémités froides et cyanosées. L'ensemble rappelle assez un syndrome de déshydratation semblable à celui du choléra infantile. A noter une gorge rouge ainsi qu'un érythème, sans doute de nature médicamenteuse, au tronc, à la face, aux membres inférieurs.

*Le 8 mars* : la température s'élève aux environs de 38° pour se maintenir au-dessus de 40° jusqu'au 12 mars, époque à laquelle elle redescendra progressivement.

L'enfant qui, le 6 mars, donnait une impression de mort imminente, avec une urée sanguine à 2 grs 85, change rapidement d'aspect sous l'influence de la cessation des sulfamides et de deux injections sous-cutanées chaque jour, de 500 grammes chacune, l'une de sérum physiologique, l'autre de sérum glucosé. L'enfant reçut également chaque jour 20 cmc. de sérum hypertonique intra-veineux.

*Le 11 mars*, bien que la température soit à 39° le matin et à 40° le soir, le facies s'est littéralement transformé. Il n'était plus celui d'une mourante. L'urée sanguine était retombée à 0,36. A aucun moment, l'urine ne présente ni sucre, ni albumine.

*Du 12 au 14 mars* : la malade semblait entrer en convalescence, commençant à s'alimenter, lorsque la température fit un saut brusque à 40°4, avec céphalée et raideur de la nuque le 14 au matin.

*Les 14 et 15 mars* furent marqués par de grandes oscillations de température qui firent craindre un retour offensif de méningocoque. La ponction lombaire, le 15,

montre une reprise des accidents méningés : liquide louche, nombreux polynucléaires non altérés, rares diplocoques, Gram négatif intra-cellulaire ; culture négative.

*Le 16 mars* : reprise du traitement sulfamidé avec association d'injection intra-musculaire de soludagenan. Dès le lendemain, la température descend à la normale et s'y maintient par la suite pendant les onze jours de traitement sans le moindre incident.

*Ponction lombaire*, le 17-3-41 : liquide encore louche. 240 éléments au mmc. Polynucléaires 25 %. Mononucléaires 75 %. Pas de germes visibles ; culture négative.

Guérison sans séquelles et sortie le 31 mars (30 kg. 300).

Revue le 30 juin 1941 en excellente santé (35 kg. 200).

*Examen de sang* : Urée sanguine 7-3-41 : 2 gr. 85. 11-3-41 : 0 gr. 36.

*Examen des urines* : ni sucre, ni albumine pendant les différentes phases de la maladie. *Grande quantité d'acétone pendant la période comateuse.*

#### TRAITEMENT :

28-2-41 : 7 comprimés de néo-coccyll per os. 20 cmc. de solution de néococcyll intra-rachidien.

1 et 2-3-41 : 10 comprimés de néo-coccyll et 20 cmc. de solution de néo-coccyll intra-rachidien.

3-3-41 : 10 comprimés per os et 20 cmc. I. R.

4-3-41 : 8 comprimés per os et cessation du 1162 F. intra-rachidien.

5-3-41 : 7 comprimés per os.

6-3-41 : 6 comprimés per os et lavement de 2 grs de chloral et 3 grs de K. Br. per os en raison des crises convulsives.

7-3-41 : 5 comprimés de néo-coccy, puis cessation des sulfamides ; injection sous-cutanée d'extrait per-sur-rénal.

Du 8 au 13-3-41 : Traitement de l'azotémie extra-rénale et du syndrome de déshydratation au moyen d'injections sous-cutanées quotidiennes de 500 cmc. de sérum physiologique et de 500 cmc. de sérum glucosé ainsi que de 20 cmc. de sérum hypertonique intra-veineux à 10%.

Le 15-3-41 : 2 injections intra-musculaires d'une ampoule de soludagenan.

Du 16 au 26-3-41 : Reprise du néo-coccy : 7 comprimés le 16 ; 6 le 17 ; 5 les 18 et 19 ; 4 les 20 et 21 ; 3 les 22 et 23 ; 2 le 24 ; et 1 les 25 et 26.

OBSERVATION N° 4 : TIXIER et LAJOUANINE. (*Société de Pédiatrie*, 21 avril 1942).

Janine C..., 6 ans et demi entre le 28 juin 1941 à l'Hôpital des Enfants Malades avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale que confirme la *ponction lombaire* : liquide purulent et hémorragique ; nombreux polynucléaires, nombreux diplocoques, Gram négatif intra et extra-cellulaires ; culture positive. Méningocoque A à l'identification. Matières protéïques 1 gr. 25. Glucose 0.29.

Donc méningite cérébro-spinale compliquée d'hémorragie méningée. La température est seulement à 37°2.

Début récent et brutal dans la nuit du 26 au 27 par vomissements et perte de connaissance prolongée. Traitement sulfamidé.

29-5-41 : Bien que l'enfant ait une température qui se maintienne au-dessous de la normale, 36°8, 36°9, l'état

général s'aggrave à tel point que nous avons l'impression d'une évolution rapide vers les accidents de coma acide et nous mettons tout en œuvre pour lutter contre cette redoutable complication.

Le 30-6-41 : La température atteint 39° le matin, 40° le soir et l'enfant succombe dans le courant de la nuit malgré tous nos efforts thérapeutiques, sans avoir repris connaissance.

*Ponction lombaire* le 30-6-41 : liquide purulent et hémorragique, nombreux polynucléaires, nombreux diplocoques ; culture négative ; matières protéïques 1 gr. 60, glucose 0 gr. 14. Sulfamides 32 mmg. %.

*Urée sanguine* : 2 gr. 10 le 30-6-41.

*Examen des urines* : 29, 30-6-41 : absence de sucre et d'albumine, présence d'une assez forte quantité d'acétone.

#### TRAITEMENT :

28-6-41 : 10 comprimés de néo-coccyll per os. 10 cc. de néo-coccyll soluble intra-rachidien. Boisson fortement alcalinisée.

29-6-41 : 10 comprimés de néo-coccyll per os toni-cardiaques. 200 cc. de sérum physiologique et 200 cc. de sérum glucosé en injection sous-cutanée. 20 gouttes de solution d'adrénaline au 1/1000 per os.

30-6-41 : continuation des mêmes doses de sulfamides. Extrait surrénal en injection sous-cutanée. 250 grammes de sérum glucosé en injection sous-cutanée. 20 cc. de sérum hypertonique intra-veineux et une ampoule de soludagenan intra-musculaire.

OBSERVATION N° 5 : TIXIER et LAJOUANINE (*Société de Pédiatrie*, 21 avril 1942).

Bernard P..., 6 ans et demi. Entre le 19-2-42 à l'Hôpital des Enfants Malades pour une méningite cérébro-spinale.

Rhume depuis quelques jours. En rentrant de l'école le 18-2-42, douleurs musculaires, douleurs abdominales, vomissements toute la nuit ; le 18 au soir, température 40°.

Le 19 au matin, céphalée violente et vomissements à toute tentative d'alimentation. Aucun antécédent instructif. L'enfant est un jumeau. L'autre jumeau est en bonne santé.

*Ponction lombaire* : liquide louche ; nombreux polynucléaires altérés ; nombreux cocci intra-cellulaires, Gram négatif ; pas de sang, sucre 0,32, albumine+++ . Traitement sulfamidé.

Le 20-2-42 : signes méningés indiscutables, raideur forte ; l'enfant répond faiblement aux questions. Aucune paralysie périphérique ou oculaire. A noter de l'incontinence d'urine et quelques taches purpuriques sur les avant-bras. La température est retombée à 37°3.

Les 21 et 22-2-42 : amélioration nette du syndrome méningé. L'enfant est plus souple. Mais dans la matinée du 22, le malade est très abattu. Il dort continuellement, ne répond pas aux questions, odeur acétonique de l'haleine des plus caractérisée. Acétone dans les urines. Et pourtant, les quantités de bicarbonate de soude ingérées sont importantes.

*Ponction lombaire* : liquide légèrement trouble ; quelques hématies ; nombreux polynucléaires ; pas de germes ; culture négative.

Le 23-2-42 : Il est difficile de tirer l'enfant de sa

torpeur. Toutefois, l'amélioration est indiscutable. Il boit mieux et à part un crochet à 38°4 le 22 au soir, la température est sub-normale. Le poulx est régulier et bien frappé à 110.

Le 24-2-42 : l'amélioration se poursuit. L'enfant commence à s'asseoir sur son lit et à jouer. Il répond facilement aux questions qu'on lui adresse. La température est normale. Le poulx à 100.

Le 25-2-42 : L'enfant est tellement amélioré que nous cessons toute médication. Aussi bien les sulfamides que le sérum sous-cutané.

Le 27-2-42 : Bien que l'enfant puisse être considéré comme convalescent, il reçoit pendant 4 jours deux injections intra-musculaires de chophytol injectable en raison de la persistance de l'acétonurie. Dès le lendemain de cette médication, l'acétone a disparu des urines.

Le jeune Bernard entièrement guéri le 4 mars 1942, quitte l'Hôpital avec un poids de 15 kgs 500.

*Examen de sang* : 22-2-42 : réserve alcaline 79%.

23-2-42 : urée 0,48.

$$\text{Rapport : } \frac{\text{chlore globulaire } 1,72}{\text{Chlore plasmatique } 3,76} = 0,47.$$

*Examen des urines* : 20-2-42 : ni sucre, ni albumine. 22-2-42 : beaucoup d'acétone. 23-2-42 : forte quantité d'acétone.

en outre :

*Forte proportion d'acide acétylacétique* : Dosage du 23-2-42 : corps cétoniques 0,66 p. 1.000 ; corps céto-gènes (Ac. B. oxybutyrique et autres) 0,48 p. 1.000.

24-2-42 : absence de sucre dans les urines.

#### TRAITEMENT :

19-2-42 : une ampoule de soluseptoplix intra-rachidien et toutes les deux heures, un comprimé de dagenan (12 par 24 heures) plus 2 grammes de chloral per os.

20 et 21-2-42 : 10 comprimés de néo-coccyll - 15 grammes de bicarbonate de soude.

22-2-42 : 8 comprimés de néo-coccyll et 500 grammes de sérum glucosé. Enfin, 500 grammes de sérum bicarbonaté en instillations rectales.

23-2-42 : 8 comprimés de néo-coccyll, 250 grammes de sérum physiologique sous-cutané, 250 grammes de sérum glucosé sous-cutané, 250 grammes de sérum bicarbonaté voie rectale, 60 grammes de sirop de sucre per os.

24 et 25-2-42 : 6 comprimés de néo-coccyll, 250 grammes de sérum physiologique ; 250 grammes de sérum glucosé, 60 grammes de sirop de sucre per os.

Du 26-2-42 au 2-3-42 : une injection intra-musculaire matin et soir de Chophytol injectable en raison de la persistance d'acétone. Dès le lendemain du traitement, disparition de l'acétonurie.

OBSERVATION N° 6 : MARQUEZY et VERNEMOUZE (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 29 mai 1942).

L'enfant R... Jacques, âgé de cinq ans, est amené dans le coma le 10 février 1942, à 19 heures.

La veille, au matin, l'enfant avait paru fatigué. Dans la journée, il se plaignit d'un léger mal de tête. Un médecin venu le voir ne constata aucun signe objectif. Le 10 février, la céphalée devient intense, l'enfant ne cesse de vomir, il est constipé. A midi, il ne reconnaît plus ses parents et tombe dans le coma.

A son entrée, le coma est entrecoupé d'agitation. Température à 38°7. Pouls : 76. Syndrome méningé typique. La ponction lombaire ramène un liquide qui coule en jet, très louche. Examiné tardivement, il montre des polynucléaires intacts, on ne voit pas de germes, les cultures resteront stériles. On retire plus de 30 cc. de ce liquide, on injecte 25 cc. de solution de paraaminophénylsulfamide (1162 F. à 0,85 p. 100). Et tout de suite, on injecte dans le muscle 2 grammes de sulfamidopyridine (693). L'enfant recevra au total 6 grammes de 693 jusqu'au lendemain midi. Enfin, on installe un goutte à goutte rectal de sérum bicarbonaté isotonique.

A noter que le petit malade présente une gale infectée et que ses urines, recueillies par sondage, contiennent des traces d'albumine.

Le lendemain, 11 février, la température est normale, le pouls à 152, le coma beaucoup moins net, mais il persiste une torpeur profonde avec mouvements convulsifs. Le syndrome méningé est toujours évident. L'examen otologique est normal. La ponction lombaire ramène un liquide toujours très trouble. On remplace le 693 par du 1162 F. administré en suppositoires de 1 gramme et l'enfant en reçoit 6 grammes jusqu'au lendemain.

Le 12 février, l'amélioration est évidente, l'enfant reconnaît son entourage, parle, peut boire seul et l'on prévoit une guérison prochaine. La ponction lombaire ramène un liquide hémorragique (par piquûre accidentelle) toujours aseptique, contenant 8 milligrammes p. 100 de sulfamide (évaluée en 1162 F.). L'enfant reçoit dès lors, et jusqu'au lendemain matin, 6 grammes de 1162 F. per os. On maintient l'administration de bicarbonate de soude à doses fortes (environ 20 grammes par jour).

C'est alors, le 13 février, que l'on a la surprise de

retrouver l'enfant à nouveau dans le coma, coma encore léger et entrecoupé d'agitation. La rachicentèse donne un liquide contenant 0,75 d'albumine p. 1.000, 18 milligrammes p. 100 de sulfamide. Le sang en contient 16 milligrammes p. 100 et les urines 200 milligrammes. On soupçonne alors une atteinte rénale : les urines contiennent toujours de l'albumine et sont riches en corps cétoniques. L'urée sanguine est à 1 gr. 65 et la réserve alcaline à 48 volumes. En somme, il existe un syndrome azotémique avec acidose légère. Aussi bien, on arrête le traitement par le sulfamide, et on met en œuvre un traitement alcalinisant à doses encore plus considérables. Toute la soirée, l'enfant ne cessera pas de vomir.

Le 14 février, l'impression est meilleure : l'enfant ne vomit plus, le coma semble moins profond quoique tous les ordres donnés restent sans exécution, que la sensibilité à la piqure et au pincement soit presque entièrement abolie. On constate un myosis net. La respiration est régulière. Les examens biologiques confirment cette impression clinique d'amélioration : l'urée est à 1 gr. 40 ; la R. A. de 60 volumes.

Mais le 15 février, l'enfant est retrouvé dans le coma complet. La respiration est irrégulière, suspicieuse, sans rythme nettement défini. Le cœur est rapide (156) et ses bruits sont mal frappés. La R. A. est à 75. L'urée sanguine à 2 gr. 30. L'enfant meurt à 15 heures. A ce moment, la température est montée à 41°5.

Le dosage du chlore plasmatique et du chlore globulaire n'a pu être pratiqué.

L'autopsie n'a pas été autorisée.

Ces six observations ont plusieurs points communs : l'histoire est presque toujours semblable. Il s'agit

d'un malade, le plus souvent d'un enfant atteint d'une affection grave (méningite cérébro-spinale) qu'on traite par les sulfamides. Au moment même où les symptômes initiaux commencent à s'amender, sous l'influence du traitement, apparaissent des troubles graves : torpeur, somnolence, atteinte de l'état général ; le tout augmentant peu à peu pour réaliser en quelques heures un tableau complet de coma.

Ces comas apparaissent toujours sous l'influence de la médication sulfamidée. Dans la première observation publiée, (observ. numéro 1), ARMAND-DELILLE et LESTOCQUOY n'osaient attribuer d'emblée à la thérapeutique employée les accidents observés. Ils émettaient l'hypothèse d'une simple conséquence de l'affection méningococcique. Mais l'étude des ponctions lombaires pratiquées au cours des différentes observations, prouve largement à elle seule que ce n'est pas l'affection primitive qui est en cause, mais bien la thérapeutique employée. Par ailleurs, l'amélioration rapide de l'état comateux, coïncidant avec l'arrêt de la sulfamidothérapie, en est une autre preuve négative.

Les comas, cependant, sont légèrement différents. Si l'on trouve toujours à la base une azotémie ou une acidose permettant de les ranger dans le cadre des comas toxiques, par contre, le tableau n'est pas toujours identique. Dans l'observation n° 1 il s'agit d'une azotémie pure. Dans l'observation n° 2, au contraire, l'urée est normale, tandis qu'il existe une acétonurie importante. Dans les quatre dernières observations, ces deux notions vont de pair.

Comment expliquer cette action néfaste du sul-

famide? Celui-ci agirait-il, dans certaines circonstances, ou chez certains sujets à la façon d'un produit hautement toxique?

C'est une notion classique tout d'abord, que la médication sulfamidée, poursuivie durant un certain temps, contribue à faire baisser la réserve alcaline. SOUTHWORTH a étudié systématiquement sur 15 malades absorbant des sulfamides la réserve alcaline de leur plasma sanguin avant et après traitement. Il note une baisse moyenne de 14 volumes. La baisse maximum atteignant 27 volumes chez un malade. Cependant, il ne décèle chez eux aucun signe net d'acidose.

Pour arriver au coma acidotique, apparaissant malgré l'ingestion systématique de bicarbonate, il nous faut donc admettre, soit une dose de sulfamides particulièrement massive, ce qui n'est le cas dans aucune des observations étudiées, soit plutôt une sensibilité particulière du sujet.



*Fragilité hépatique* : C'est l'hypothèse de NICAUD et LAFFITTE (observation numéro 2) qui observent leur coma avec acétonurie chez une malade porteuse d'un gros foie tuberculeux vérifié à l'autopsie. Ils font jouer à l'altération hépatique un rôle prédisposant.

*Fragilité rénale* : Dans l'observation numéro III, MARQUEZY et VERNEMOUZE mettent en relief cette notion que leur malade présentait à son entrée une gale infectée s'accompagnant d'une albuminurie dis-

crète. Cette tare rénale antérieure a-t-elle favorisé l'éclosion des accidents observés, à la suite du traitement par les sulfamides, en particulier l'azotémie terminale? Ceci impliquerait une action toxique des sulfamides sur le rein. Ces deux auteurs tendent à démontrer, en effet, que les sulfamides n'auraient fait qu'augmenter l'atteinte rénale existante.

*Les sulfamides ont-ils une action nocive sur le rein?* C'est là un problème fort discuté. MORADI dans sa thèse (Paris, 1939) fait presque un dogme de l'innocuité des sulfamides sur le rein. L'on peut, selon lui, employer impunément les sulfamides, même lorsque le rein est antérieurement lésé. Les exemples cités par différents auteurs sont nombreux : THIERS, HUGONNIER et MARION de Lyon ont rapporté récemment l'histoire particulièrement instructive d'une méningite pneumococcique évoluant au cours d'une névrite hypertensive avec rétinite. Le sulfathiazol employé (32 grammes en 7 jours) fut parfaitement toléré.

L'opinion de MORADI est pourtant excessive. Si l'on peut considérer, en effet, la néphrite, complication de la maladie à traiter, non pas comme une contre-indication, mais comme une indication supplémentaire au traitement par les sulfamides ; par contre, un rein antérieurement lésé crée un danger certain en matière de sulfamides. Par ailleurs, la sulfamidothérapie peut être à l'origine de troubles du fonctionnement rénal. De nombreuses observations sont venues renforcer cette manière de voir. C'est P. VALLEY-RADOT, par exemple, qui, observant 27 malades

traités par des doses fortes de sulfapyridine ou de sulfanilamide, trouve 12 fois des troubles fonctionnels du rein. C'est WORMS qui, chez une malade soignée pour méningite, par le 693, observe une azotémie à 1 gr. 65, survenue au bout de 2 jours de traitement, et qui persistera pendant quelques jours au-dessus de 1 gr. 50.

Plus récemment encore, DUVOIR et POUMEAU-DE-LILLE relatent à la Société médicale des Hôpitaux (23 octobre 1942) l'histoire d'une néphrite aiguë anurique chez une malade traitée par les sulfamides pour gonococcie ; cette malade a absorbé, en deux prises espacées de vingt-quatre heures, 20 grammes de sulfathiazol. L'anurie cède au bout de quarante-huit heures, laissant des signes évidents de néphrite. Quatre semaines après ces accidents aigus, l'élimination de la phénol-sulfo-phtaléine est encore troublée. A cette même séance de la Société médicale des Hôpitaux, CATHALA rapporte l'observation d'une anurie avec azotémie et acidose provoquées par les sulfamides. Il s'agit d'une enfant de douze ans qui reçoit pour abcès du cervelet, consécutif à une otomastoïdite, 46 grammes de Dagenan en cinq jours ; le sixième jour, l'anurie s'installe. Elle ne cède qu'au bout de trois jours, après avoir réalisé chez l'enfant un tableau dramatique d'azotémie progressive avec acidose vraie. Les signes de néphrite persistent quelque temps. Il n'y avait chez cette enfant aucune tare rénale antérieure. Il est donc prouvé que les sulfamides peuvent être à la base de troubles rénaux importants.

PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, par ailleurs, nous montre qu'un rein lésé est un rein dangereux pour les sulfamides. C'est l'histoire très démonstrative d'une jeune fille de 22 ans, hospitalisée pour une albuminurie isolée de 2 grammes et qui présente en cours d'hospitalisation une colibacillose urinaire. Elle reçoit 24 grammes de sulfapyridine en 8 jours. 48 heures après la fin du traitement, cylindres hématiques dans les urines. L'albuminurie est à 10 grammes. La constante d'Amhard passe de 0,08 à 0,12, etc... Les troubles du fonctionnement rénal s'amendent, mais l'albuminurie est encore autour de 10 grammes, 7 mois après le traitement.

Par analogie, pouvons-nous admettre à l'origine des comas que nous étudions une lésion rénale due aux sulfamides? Ceci pourrait expliquer facilement et l'acidose et surtout l'azotémie élevée. Mais cette azotémie est absolument isolée et transitoire. Ainsi que l'acidose, elle disparaît très rapidement. Par ailleurs, il n'existe aucun symptôme secondaire évoquant l'existence de néphrite. En aucun cas, on ne note ni albuminurie, ni cylindrurie, ni hématurie. Cette azotémie brutale, mais passagère, semble bien rentrer dans le cadre des azotémies extra-rénales.

Aussi, les sulfamides, responsables de ces cas de comas, ne semblent pas avoir altéré suffisamment le parenchyme rénal ou hépatique pour qu'on puisse expliquer entièrement les accidents observés par une hépatite ou une néphrite sulfamidique.

Monsieur LÉON TIXIER (Société de Thérapeutique, mars 1943) voit là une réaction analogue à celle des comas acidocétosiques de la médication salicylée.

Ce sont des accidents peu fréquents, connus depuis longtemps, puisque QUINCKE comparait dès 1882 la « dyspnée salicylée » à celle du coma diabétique. Cependant, leur pathogénie très étudiée durant ces dernières années, reste encore obscure. DE GENNES, à propos d'un cas publié à la Société médicale des Hôpitaux (30 octobre 1942) retient comme facteurs, adjuvants mais nullement exclusifs, une atteinte hépatique, rénale ou même pancréatique. Pourtant, l'apparition de ces accidents si rares au cours d'un traitement aussi banal, ne lui paraît explicable que par un « exceptionnel concours de circonstances ». Il est certain que l'acidose salicylée n'a jamais pu être reproduite expérimentalement. Il semble que soit nécessaire un terrain prédisposé.

On voit donc combien les accidents sulfamidiques que nous étudions sont proches des accidents de la médication salicylée. Il s'agit dans les deux cas d'un traitement banal, produisant des accidents dramatiques semblables sur des terrains indemnes de toute tare antérieure.

Pour expliquer ces contradictions, il faut admettre l'existence d'une susceptibilité individuelle qui expliquerait, d'ailleurs, la rareté de ces accidents. On serait tenté de parler de réaction allergique.

---

## CHAPITRE II

---

### II. — COMAS AVEC SIGNES NEUROLOGIQUES

---

En 1938, DOUKAN publiait les deux observations suivantes :

OBSERVATION NUMÉRO 1 : DOUKAN, *Concours Médical*,  
19 juin 1938 :

Pierre G..., âgé de 32 ans, est un sujet bien portant. Il a une première blennorragie qui dure six mois en 1931. Puis une rechute en 1932.

En 1936, vésiculite chronique et uréthrite totale. Après cinq mois de traitement sérieux, il ne reste plus qu'une légère induration de la vésicule séminale droite. Rien aux réactivations. Pas de gonocoques dans le liquide d'expression prostatique. Cependant, en juin 1936, spermoculture négative et gono-réaction positive (Colombet). Plus de traitement jusqu'en novembre 1937 où le Docteur DUVAL tente une thérapeutique sulfamidée.

Le malade prend deux comprimés de para-amino-benzène-sulfamide, dosés à 0 gr. 50, à chacun des trois repas et à 2 heures du matin (soit 4 grammes par 24 heures). Durant cinq jours, le sujet vaque sans aucune gêne

à ses occupations, assez astreignantes puisqu'il est sous-directeur de la comptabilité d'une importante compagnie de navigation. Le sixième jour, le malade quitte son bureau très bien portant (il en est à 24 grammes) lorsqu'il est pris brutalement d'une très violente douleur cervicale. Il rentre péniblement chez lui, s'alite, se plaint d'une céphalée intense, de crampes extrêmement douloureuses dans les membres et perd connaissance. Il va recouvrer ses sens 24 heures plus tard, le dimanche soir, mais il ne pourra faire l'effort d'appeler que le lundi matin. Un médecin mandé d'urgence parle de syndrome méningé.

Ce même matin, le Docteur DUVAL vit le malade. Celui-ci est, en effet, couché en chien de fusil, trempé de sueurs et accusant une intense photophobie. Peau et muqueuses sont de teinte normale. L'examen décèle un léger Kernig, des pupilles en myosis, des réflexes normaux. Pouls petit à 130, température à 37°5, tension normale.

L'interrogatoire révèle qu'il n'y a pas eu de miction depuis 24 heures, une constipation absolue. Le sujet avoue une angoisse très marquée. Il a « peur de mourir ». Il se plaint de violentes douleurs abdominales qu'il localise très mal.

Le tableau clinique paraît suffisant pour pratiquer une ponction lombaire. Celle-ci permet de retirer un liquide normal sous tous les rapports.

D'ailleurs, le soir, la tachycardie s'apaise, une miction très abondante se produit, un lavement amène une énorme élimination de selles colorées et peu fétides. Durant deux jours, crampes, céphalées et sueurs persistent. Le sujet se lève au bout de huit jours. Les suites sont normales, sauf une opiniâtre constipation qui durera un mois.

OBSERVATION N° 2 : DOUKAN, *Concours médical*,  
19 juin 1938 :

M. Constant D..., 55 ans, prétend n'avoir jamais été malade, mis à part ses mésaventures génito-urinaires. Il a eu, en effet, une blennorragie à 32 ans, qui dura trois mois.

Six ans après, une prostatite.

En avril 1937, après un choc périnéal apparaît un écoulement uréthral : uréthrite totale avec gonos intra et extra-cellulaires et prostatite. Après trois mois de traitement et réactivation : présence de gonos.

En novembre, le Docteur DUVAL tente une thérapeutique sulfamidée : un comprimé toutes les six heures (2 grammes par 24 heures). Après le sixième comprimé : douleur gastrique en coup de poignard, une heure après, douleurs musculaires atroces dans les membres, puis le malade affirme qu'il n'y voit plus, s'inquiète durant une heure et perd connaissance.

C'est à ce moment un malade dans le coma, couché en décubitus latéral et en chien de fusil. La respiration est stertoreuse, un peu de mousse est apparue aux commissures. Le pouls est petit, rapide, il n'y a pas de température, aucun signe de paralysie, mais dans les deux poumons des râles sous-crépitaux. On pratique une saignée de 400 grammes. Le malade reprend connaissance et ses premiers mots sont : « Je vois clair ».

Deux jours d'alitement. Diète. Reprise normale.

Il s'agit là d'accidents dramatiques autant par la brusquerie de leur apparition que par l'intensité des phénomènes observés. Dans un cas, il y a prédominance des signes méningés ; l'autre cas évoque plutôt un tableau d'apoplexie séreuse. Si le rôle déclanchant

des sulfamides est indéniable, la pathogénie de ces troubles reste difficile à élucider. On ne peut que comparer ces accidents à ceux des arsénicaux en invoquant le rôle certainement important de l'état du système nerveux végétatif à leur égard. Nous croyons même qu'en restant sur le plan strictement clinique, le rapprochement peut aller jusqu'à la crise nitroïde.



Moins brusques dans leur apparition, les faits que nous avons observés avec le Docteur PERREAU présentent ce même caractère de gravité :

OBSERVATION : PERREAU et JOLY, *Progrès médical*,  
24 mars 1943.

L'enfant B... Odile, âgée de 12 ans est envoyée d'urgence dans la nuit du 5 octobre 1942 pour appendicite grave.

Elle est opérée immédiatement par une incision de Mac Burney. Ablation d'un appendice sphacélé, perforé à sa pointe, baignant dans du pus ; il existe une importante inflammation péri-appendiculaire et l'on retire du Douglas une quantité importante de liquide séro-purulent.

Introduction dans l'abdomen de deux cuillerées à café environ de poudre de 1162 F ; fermeture partielle de la plaie opératoire après mise en place dans le foyer d'une mèche imbibée de solution de 1162 F : une ampoule de 20 cc. à 0,8%.

On met en œuvre la thérapeutique usuelle complémentaire et l'on injecte, en outre, sous la peau une am-

poule de un gramme de sulfapyridine ; le lendemain, deux injections semblables sont pratiquées. Le troisième jour, les injections sont remplacées par le traitement buccal : 4 comprimés de 0,50 de 1162 F.

L'état général est excellent ; le ventre est souple, il n'y a pas eu de vomissements ; l'enfant est un peu agitée.

Le quatrième jour, elle prend dans la matinée 4 comprimés de 0,50 de 1162 F.

A ce moment, on est frappé par la somnolence de la malade qui répond difficilement aux questions ; l'examen neurologique ne révèle rien de notable, hormis une vive douleur à la pression des globes oculaires et de la photophobie ; les lèvres sont un peu cyanotiques. Par ailleurs, l'abdomen est souple, l'enfant a rendu des gaz, mais on note une rétention d'urine.

Le pouls est rapide ; la température qui restait aux environs de 38° et s'était élevée la veille au soir à 39° est à 38°8.

Le traitement sulfamidé est alors interrompu.

Progressivement, la somnolence s'accroît. A 5 heures du soir, l'enfant est dans un coma complet coupé de temps en temps d'agitation et de cris pénibles. La température est à 39°, le pouls rapide et irrégulier. Le ventre est normal, la rétention d'urines persiste. Le visage est cyanotique.

L'examen neurologique ne montre aucun signe méningé, pas de contractures, mais il existe un signe de Babinski bilatéral typique, retrouvé à plusieurs examens et particulièrement net à droite. Le réflexe rotulien droit est aboli.

Une ponction lombaire est pratiquée : liquide clair, tension à 35 au manomètre de Claude. On prélève 30 cc. de sang et, par sondage, on recueille 300 cc. d'urines.

Un nouvel examen clinique est fait à 22 heures,

l'enfant est somnolente, la respiration irrégulière avec pauses, mais la déglutition s'effectue normalement.

Du côté droit, la motilité est complètement abolie : les membres retombent plus lourdement sur le plan du lit ; les excitations cutanées ne déterminent pas d'ébauche de mouvements ; le réflexe rotulien est aboli ; le réflexe cutané plantaire se fait en extension ; il n'y a pas de trépidation épileptoïde ni de clonus.

A gauche, la malade esquisse des mouvements spontanés, le réflexe rotulien est très faible, le réflexe cutané plantaire indifférent.

Le reste de l'examen neurologique est négatif : aucun signe méningé, aucun signe d'atteinte des nerfs crâniens, en particulier, pas de paralysie faciale droite ; aucun signe oculaire, ni pupillaire.

Il n'y a pas eu d'émission d'urines ; la température est à 38°8, le pouls à 120.

Signalons, d'autre part, la cyanose intense du visage, et l'absence d'odeur acétonique de l'haleine.

Les résultats de laboratoire nous sont communiqués :

— liquide céphalo-rachidien : moins de 1 élément par mmc.; albumine 0,20; sucre 1 gr. 04, pas de germes;

— urines : ni sucre, ni albumine, ni corps cétoniques;

— sang : urée 0,50.

Dosage des sulfamides : dans le sang, 12 milligr. pour 100 ; dans l'urine 160 milligr.

Le traitement institué consiste en : 1) suppression des sulfamides ; 2) sérum glucosé par voie sous-cutanée, bicarbonate de soude par la bouche ; injection intra-veineuse d'uroformine.

Le lendemain, l'état s'est nettement amélioré. La malade est sortie du coma ; elle effectue quelques mouvements du bras et de la jambe droits. La cyanose a diminué, la température est à 37°8.

Le surlendemain, l'examen permet de retrouver le réflexe rotulien droit, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

Au point de vue abdominal, la mèche est enlevée le sixième jour ; la plaie se ferme progressivement et l'enfant quitte la clinique le 13 octobre, sans aucune séquelle neurologique.

Il s'agit donc d'une enfant de 12 ans, opérée de péritonite appendiculaire, soumise à un traitement sulfamidé banal. Le coma observé diffère de ceux que nous avons étudiés jusqu'ici : il n'y a ni acidose, ni azotémie vraie. On constate seulement des signes neurologiques : abolition du réflexe rotulien droit et signe de Babinski bilatéral.

Ce coma, semble-t-il, doit rentrer dans le cadre des troubles encéphaliques dus aux sulfamides que nous avons étudiés dans la première partie de notre thèse.

---

## CHAPITRE III

---

### **TRAITEMENT DES COMAS DUS AUX SULFAMIDES**

---

Il nous faut retenir surtout la rareté en même temps que la gravité de ces troubles sulfamidiques, tenter de les prévenir et savoir les traiter.

1) Le traitement préventif tient en deux mots :

— Dépister avant toute thérapeutique par les sulfamides une tare rénale ou hépatique qui rendrait prudent dans la posologie employée.

— Alcaliniser fortement tout sujet traité à l'aide de bicarbonate.

2) Lorsque les accidents comateux sont apparus :

a) suppression au moins momentanée de la médication sulfamidée.

b) alcalinisation massive du sujet avec le bicarbonate de soude per os auquel on ajoutera du sérum bicarbonaté par voie rectale, surtout chez l'enfant, quelquefois intra-veineux.

c) rechloruration de l'organisme sous forme de sérum hypertonique intra-veineux. Elle sera dirigée par l'étude du rapport chloré érythro-plasmatique qui pourra mettre en évidence une chloropénie sanguine.

d) glyco, enfin, et parfois insulinothérapie sous forme de sirop de sucre, quand le malade peut boire, ou mieux sous forme de sérum glucosé sous-cutané ou hypertonique intra-veineux. Dans certains cas graves, l'injection d'insuline peut être envisagée. Moins, croyons-nous contre l'acidose elle-même dont pratiquement nous ignorons le mécanisme interne, que comme stimulant de la fonction hépatique en y associant une quantité suffisante de sucre.

---

## CONCLUSIONS

---

1) Les accidents nerveux dus aux sulfamides sont relativement rares.

2) Leurs manifestations sont polymorphes, atteignant le système nerveux périphérique ou le système nerveux central. Elles peuvent alors réaliser de véritables comas.

3) Le coma toxique s'accompagne d'acidose ou d'azotémie, ou plus souvent d'acidose et d'azotémie. Il survient d'ordinaire à l'occasion d'infections graves, en particulier de méningite cérébro-spinale, souvent chez des sujets qui présentent des tares hépatiques ou rénales. Dans leur pathogénie, on discute le rôle respectif du foie, du rein et d'une susceptibilité individuelle.

4) A côté de ces comas toxiques, on peut observer des manifestations graves à type comateux, sans acidose, ni azotémie qui doivent être rattachées à des troubles encéphaliques.

5) Le traitement doit s'inspirer de cette imprécision pathogénique ; il devra associer les méthodes d'alcalinisation, de rechloruration et parfois faire appel à la glyco-insulinothérapie.

---

*Vu : le Doyen de la Faculté,*  
BAUDOUIN.

*Vu : le Président de thèse,*  
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris*  
Gilbert GIDEL.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ANTHONISEN (H.) et HANSEN (J.-L.). — Amblyopie et encéphalopathie avec hémianopsie bisanale persistante à la suite de traitement par le Sulfaméthylthiazol. *Ugeskr, Laeger*, 104, 283, 1942.
- ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY, TIFFENEAU, WOLINETZ et MEYER. — Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. Observation d'un cas traité avec succès chez un enfant. *Société Médicale Hôpitaux Paris*, 29 octobre 1937.
- BECK (E.). — Etude neurologique sur les pigeons soumis au Diseptal, *Klin, W.*, 4 novembre 1939.
- BECK. — Recherches neuro-histologiques chez le pigeon lésé par « Diseptal ». *Klin-Woch*, 19, numéro 44, 4 novembre 1940.
- BUCY (P.-C.). — Névrite optique toxique due aux sulfamides. *J. A. M. A.* 25 septembre 1937.
- DAVID (P.-G.). — Accidents neurologiques survenus au cours du traitement de méningites aiguës par l'injection intra-rachidienne de l' $\alpha$  (para-amino-benzène-sulfamido-pyridine (693). *Thèse Paris* 1940.

- J. DEREUX et R. CUVEILIER. — Complications nerveuses causées par les sulfamides. *Société médicale et anatomo-clinique de Lille*. Séance du 14 avril 1942.
- G. DOUKAN. — Deux ictus au cours de traitements sulfamidés antigonococciques. *Concours médical*, 19 juin 1938.
- G. DUCHATEL. — Considérations sur les accidents de la sulfamidothérapie. *Thèse Paris*, 1940.
- DUREL. — Thérapeutique sulfamidée.
- EUZIERE (J.), FASSIO (Ed.) et GRAAFLAND. — Accidents paralytiques dus à l'injection intra-rachidienne de soludagenan. *Société des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méd.* Séance du 21 février 1941.
- FERRU. — Névrite sciatique sulfamidique grave. *Sté. Méd. des Hôp.*, 4 décembre 1942.
- FIESSINGER (N.) et DUPUY. — Paralysie consécutive à une injection intra-fessière de soludagenan. *Société Méd. Hôp.*, 4 décembre 1942.
- J.-H. FISHER et J.-R. GILMOUR. — Encéphalomyélitis following administration of sulphanilamide with note on histological findings. (*Lancet*, 2 : 301-305, 5 août 1940).
- A. GERMAIN et P. PICARD. — Myélite ; nécrotique subaiguë consécutive à l'injection intra-rachidienne de 693 en solution sodique dans un cas de méningite cérébro-spinale. *Sté méd. des Hôp.*, 18 octobre 1940.
- GOLTZ. — Contribution à l'étude des accidents nerveux provoqués par les injections intra-rachidiennes d'

(paraamino-phényl-sulfamido-pyridine solub. corps 693). *Thèse Paris*, 1942.

HARVIER et PERRAULT. — Sulfamidothérapie, in *Pratique Médicale illustrée*.

HARVIER et PERRAULT. — La thérapeutique en 1942. *Paris Médical*, 30 novembre 1942.

HEDON (L.), LOUBATIERES, LUIGI et TURCHINI. — Recherches expérimentales sur les lésions médullaires provoquées chez le chien par injection intra-rachidienne d'une sulfamide soluble (Soludagenan) à forte concentration. *Sté des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 25 avril 1941.

HIGGINS. — Aphasie motrice, agraphie et tremblements après emploi du sulfamide. *Virginia méd. monthly* 67, p. 216, avril 1940.

HULLSTRUNG et KRAUSS. — Polynévrite secondaire à l'emploi des composés contenant de la sulfonamide chez l'homme et chez le pigeon. *Deut méd. Woch*, n° 34, p. 1213, 19 août 1938.

JOHNSTONE et FORGAS. — Symptômes cérébraux apparaissant au cours du traitement de la méningite méningococcique par la sulfapyridine. *Brit. méd. Journal*, 1941, 1, 772-774.

A. LEROY. — Polynévrite toxique provoquée par l'Uliron. *Sté de Méd. mentale de Belgique et Sté belge de neurol.*, séance du 24 juin 1939, in *Bruxelles médical*, n° spécial, jour. méd. juin 1939.

LITTLE. — Effets psychiques et neurologiques des sulfamides. *J. A. M. A.*, 1942, 119, 467.

MARQUEZY et VERNEMOUZE. — Azotémie avec acidose au cours d'un traitement sulfamidé pour méningite cérébro-spinale. *Sté méd. Hôp.* 22 mai 1942.

MARTIN. — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le para-amino-phényl-sulfamide. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et du dosage de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.* n° 23, 24 janvier 1938.

MONBRUN. — Un cas de cécité par les sulfamides. *Sté de Méd. de Paris*, 22 mars 1942.

MORADI. — *Thèse Paris*, 1939.

NICAUD, LAFFITTE, GROULD (Mlle P.) et BOURGNEUF. — Acidose au cours du traitement par les sulfamides. *Sté Méd. des Hôp.*, 11 juillet 1941.

PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *Sté méd. des Hôp.* 20 juin 1942.

PERREAU et JOLY. — *Sté de méd. d'Angers*, février 1943. *Progrès médical*, 24 mars 1943.

RISER et VALDIGUIE. — Sur le passage des dérivés sulfamidés dans les centres nerveux. *Soc. de Biol.* séance du 18 février 1939.

RISER et VALDIGUE. — Teneur des centres nerveux en dérivés sulfamidés après absorption prolongée. *Soc. de Biol.* séance du 25 mars 1939.

ROCH, MARTIN et NEESER. — Syndrome neurologique simulant la sclérose latérale amyotrophique provoqué par un médicament sulfamidé. *Sté des Hôp. de Paris*, séance du 2 juin 1939.

ROGER, CORNIL et PAILLAS. — Les méningomyélites nécrotiques aiguës lombaires après injections intrarachidiennes de sulfapyridine. *Etude anatomo-clinique. Sté de Neurologie de Paris*, 10 juillet 1941.

ROGER et SCHACTER. — Les accidents nerveux de la sulfamidothérapie. *Marseille médical*, 15 juin 1940, n° 9.

SCHACTER. — Les polynévrites sulfamidiques. *Gazette des Hôpitaux*, 14 décembre 1938.

SOUDWORTH. — Hématuria, abdominal pain and nitrogen retention associated with sulfapyridine. *J. A. M. A.* CXII, 1939.

TARDIEU. — Le coma. *Etude clinique. Thèse Paris*, 1942.

THIERS, HUGONNIER et MARION. — *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 4 novembre 1941.

TIXIER et LAJOUANINE. — Trois cas de coma avec acétonémie au cours de traitements sulfamidés pour méningite cérébro-spinale. *Sté de Pédiatrie*, 21 avril 1942.

VASILESCU et DANIEL (G.). — Two cases of psychosis produced by sulphanilamide derivatives. *Romania méd.* 19, 28-29, 24 septembre 1938.

WORMS. — Les accidents provoqués par les sulfamides. *Gaz. des Hôp.* n° 57-58, 1940.



